



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

ASPECTOS GALÉNICOS DE LA TERAPIA  
ANTIANÉMICA: ESTUDIO MONOGRÁFICO  
DE MEDICAMENTOS A BASE DE HIERRO



Álvaro de Miguel Albarreal





FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Farmacia

**ASPECTOS GALÉNICOS DE LA TERAPIA ANTIANÉMICA: ESTUDIO MONOGRÁFICO DE  
MEDICAMENTOS A BASE DE HIERRO**

Trabajo de carácter bibliográfico

**Departamento:**

Farmacia y Tecnología Farmacéutica

**Tutores:**

Juan Manuel Ginés Dorado

José Ignacio Pérez Martínez

**Autor:** Álvaro de Miguel Albarreal

**Lugar y fecha de presentación:** Facultad de Farmacia



**RESUMEN:**

La anemia es un síndrome que se produce cuando el cuerpo no tiene suficientes glóbulos rojos sanos, que son los encargados de distribuir el oxígeno a todos los tejidos. Existen diferentes tipos de anemia: por deficiencia de vitamina B12, de folato, hemolítica... pero el objetivo de nuestro trabajo va a ser la ferropénica. Este tipo de anemia se caracteriza por un déficit en los valores de hierro (Fe) en el organismo, siendo la anemia más común de entre todas. Dado que la vía oral es la terapia de elección, resulta necesario conocer toda la problemática asociada a la absorción oral de Fe, para diseñar un medicamento eficaz, primer objetivo de nuestro TFG. Posteriormente, procedimos a analizar y justificar las formulaciones de los medicamentos antianémicos recogidos en la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), encontrando que a pesar de su reducido número (no llega a 20 medicamentos), existe una gran variedad de formas farmacéuticas (FF) siendo las más utilizadas las formas sólidas de administración oral (polvos y granulados para solución extemporánea, comprimidos efervescentes, recubiertos, de liberación prolongada, cápsulas gastroresistentes, etc.). Por último, y en base a la información encontrada hemos recopilado una serie de consejos prácticos que han de ser tenidos en cuenta la hora de proceder a una correcta terapia antianémica. En este sentido, la elección de la forma FF más adecuada para cada paciente, la dieta y una correcta posología se presentan como los tres factores primordiales a considerar.

**PALABRAS CLAVE:** hierro, anemia, quelante del hierro, forma farmacéutica, biodisponibilidad.

**ABSTRACT:**

Anemia is a syndrome which is produced when the body has not enough healthy red blood cells, which are in charge of carrying the oxygen to the rest of the body. There are different kinds of anemia: because of vitamin B12 deficiency, because of folate deficiency, hemolytic anemia... but the aim of our work is going to be iron deficiency anemia. This kind of anemia is characterized by low numbers of iron in human and it is the most common in the world. As the oral therapy is the best choice, it is necessary to know all the problems about iron oral absorption in order to design an effective medicine, first goal of our work. Afterwards, we decided to analyze and justify formulations of antianemics registered in the Spanish agency called Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), realising although there is a low number of medicines (almost 20) there are a huge variety of pharmaceutical form, which solid forms are the most common in order to administer by oral way (powder and grainy for oral solution, effervescent pills, covered pills, long release pills, gastro-resistant capsules... finally, we have compiled several practical advices which have to be considered if you want to follow a good antianemic therapy. In this way, we have to consider three factors which are very important: the election of the best pharmaceutical form for each patient, diet and a correct dosage.

**KEY WORDS:** iron, anemia, iron chelate, pharmaceutical form, bioavailability.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2. ¿Qué es la sangre? .....</b>	<b>7</b>
1.1.1 Funciones de la sangre.....	7
1.1.2 Composición de la sangre .....	7
1.1.3 Causas de la anemia ferropénica .....	8
<b>1.3. Homeostasis del hierro .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Funciones.....	8
1.2.2 Absorción.....	8
1.2.3 Transporte .....	10
1.2.4 Almacenamiento.....	12
1.2.5 Excreción.....	13
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
<b>3 MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
<b>4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Aspectos a tener en cuenta en la absorción del Fe.....</b>	<b>16</b>
4.1.1 Inhibidores de la absorción del Fe .....	16
4.1.2 Promotores de la absorción del Fe .....	17
<b>4.2 Aspectos a considerar en el desarrollo farmacéutico de un medicamento antianémico .....</b>	<b>18</b>
<b>4.3 Preparados antianémicos recogidos en la AEMPS.....</b>	<b>21</b>
4.3.1 Medicamentos de administración oral .....	21
4.3.2 Medicamentos de administración parenteral .....	26
<b>4.4 Aspectos prácticos en la terapia antianémica .....</b>	<b>28</b>
4.4.1 Elección del medicamento más idóneo para cada paciente.....	28
4.4.2 Indicaciones prácticas para una administración efectiva de antianémicos.....	29
<b>4.5 Estudio monográfico de los preparados más representativos.....</b>	<b>30</b>
4.5.1 Cromatonbic-Ferro® .....	30
4.5.2 Ferro-Gradumet® .....	31
4.5.3 Ferro Sanol® .....	32
4.5.4 Tardyferon® .....	33
4.5.5 Fisiogen Ferro® .....	34
<b>5 CONCLUSIONES .....</b>	<b>35</b>
<b>6 BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>37</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> <i>FF de administración oral en solución recogidas en la AEMPS</i> .....	<b>22</b>
<b>Tabla 2.</b> <i>FF sólidas de administración oral recogidas en la AEMPS</i> .....	<b>24</b>
<b>Tabla 3.</b> <i>FF de administración parenteral recogidas en la AEMPS</i> .....	<b>26</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> <i>Representación esquemática de los distintos pH del aparato digestivo</i> .....	<b>9</b>
<b>Figura 2.</b> <i>Mecanismos de absorción de los iones de Fe</i> .....	<b>10</b>
<b>Figura 3.</b> <i>Procesos de transporte de Fe en hepatocito</i> .....	<b>11</b>
<b>Figura 4.</b> <i>Estructura de la ferritina</i> .....	<b>12</b>
<b>Figura 5.</b> <i>Complejo octaédrico formado por Fe y EDTA</i> .....	<b>20</b>
<b>Figura 6.</b> <i>Fe aminoquelado por el bisglicinato</i> .....	<b>20</b>
<b>Figura 7.</b> <i>Ejemplo de un complejo bidentado formado por el quelante ácido cítrico.</i> .....	<b>20</b>
<b>Figura 8.</b> <i>Representación de los dos componentes principales de los Eudragit®: el ácido metacrílico (1) y el ácido acrílico (2)</i> .....	<b>25</b>
<b>Figura 9.</b> <i>Monografía del Cromatonbic-Ferro ® 37,5 mg polvo y disolvente para solución oral</i> .....	<b>30</b>
<b>Figura 10.</b> <i>Monografía del Ferro-Gradumet® 105 mg comprimidos de liberación prolongada</i> .....	<b>31</b>
<b>Figura 11.</b> <i>Monografía del Ferro Sanol® 100 mg cápsulas gastrorresistentes</i> .....	<b>32</b>
<b>Figura 12.</b> <i>Monografía del Tardyferon® 80 mg comprimidos recubiertos</i> .....	<b>33</b>
<b>Figura 13.</b> <i>Monografía del Fisiogen ferro®</i> .....	<b>34</b>



## ABREVIATURAS

<b>Fe</b>	<b>Hierro</b>
<b>Fe<sup>3+</sup></b>	<b>Hierro férrico</b>
<b>Fe<sup>2+</sup></b>	<b>Hierro ferroso</b>
<b>BD</b>	<b>Biodisponibilidad</b>
<b>Fpn</b>	<b>Ferroportina</b>
<b>DMT1</b>	<b>Transportador de metales divalentes</b>
<b>Tf</b>	<b>Transferrina</b>
<b>ApoTf</b>	<b>Apotransferrina</b>
<b>RTf</b>	<b>Receptor de transferrina</b>
<b>Sol</b>	<b>Solución</b>
<b>FF</b>	<b>Forma farmacéutica</b>
<b>AEMPS</b>	<b>Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios</b>
<b>i.v.</b>	<b>Intravenosa</b>
<b>i.m.</b>	<b>intramuscular</b>
<b>p.a..</b>	<b>Principio activo</b>
<b>LSS</b>	<b>Lauril sulfato sódico</b>
<b>Pol. 80</b>	<b>Polisorbato 80</b>
<b>E-216</b>	<b>Parahidroxibenzoato de propilo</b>
<b>E-217</b>	<b>Parahidroxibenzoato de propilo de sodio</b>
<b>E-218</b>	<b>Parahidroxibenzoato sódico de metilo</b>
<b>E-219</b>	<b>Parahidroxibenzoato de metilo de sodio</b>
<b>EDTA</b>	<b>Ácido etilendiaminotetraacético</b>



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. ¿Qué es la sangre?

La sangre es un tejido formado por células y elementos necesarios para cumplir las funciones vitales, que va recorriendo el organismo a través de los vasos sanguíneos. La cantidad de sangre varía dependiendo del individuo, dado que la altura, sexo, edad y peso son diferentes en cada persona. Un adulto sano tiene entre 4,5 y 6 litros de sangre, el 7% de su peso.

#### 1.1.1. Funciones de la sangre

La sangre cuenta con múltiples funciones necesarias para la vida, como protegernos ante una infección, transporte de oxígeno a otros tejidos o también el suministro de nutrientes a las células. Para ello, se precisa de la existencia de diferentes tipos de células en el plasma (parte líquida), donde se encuentran suspendidas. La sangre es un tejido renovable, es decir, se tiene que ir regenerando continuamente durante toda la vida, ya que las células sanguíneas tienen un tiempo limitado de vida. De esto se encarga la médula ósea, que se encuentra en el tejido esponjoso de los huesos planos (cráneo, vertebras, esternón...) y en los canales medulares de los huesos largos (fémur, húmero) (<https://medlineplus.gov>)

#### 1.1.2. Composición de la sangre

En cuanto a su composición, la sangre se compone de glóbulos rojos, encargados del transporte de oxígeno hacia los tejidos, captando posteriormente el anhídrido carbónico producido por los mismos tejidos que es eliminado por las vías respiratorias. Los glóbulos blancos defienden al organismo contra las infecciones y las plaquetas impiden las hemorragias, favoreciendo la coagulación de la sangre.

Otros componentes de la sangre son los aniones (cloros, fosfatos, sulfatos y bicarbonatos) y cationes (sodio, potasio, calcio y magnesio). El hierro (Fe) es otro mineral presente en la sangre cuya presencia es fundamental para el transporte eficaz del oxígeno por parte de los glóbulos rojos. El Fe normalmente se obtiene a través de la alimentación y, en menor medida, a través de la reutilización de Fe procedente de glóbulos rojos viejos.

Variaciones de la concentración de este mineral podría causar algunas patologías de diferente gravedad, pero si no son correctamente tratados pueden dar lugar a complicaciones serias. Así pues, las consecuencias del déficit de Fe no se limitan al sistema hematopoyético (anemia ferropénica). De hecho, la ferropenia se ha relacionado, entre otros con un aumento de la incidencia en prematuridad, problemas conductuales y alteraciones en el desarrollo cognitivo en niños y la menor tolerancia al esfuerzo en adultos (Lorenzo et al., 2015).

### 1.1.3. Causas de la anemia

A pesar de ello, centrándonos en la anemia ferropénica, puede producirse por las siguientes causas:

- a) Se pierden más glóbulos sanguíneos y Fe de los que su cuerpo puede reponer.
- b) El organismo no hace un buen trabajo absorbiendo el Fe.
- c) El cuerpo puede absorber Fe, pero la persona no está consumiendo suficientes alimentos que contengan este elemento.
- d) El organismo necesita una mayor demanda de Fe que la normal (por ejemplo, embarazadas o en estado de lactancia) (<https://www.merckmanuals.com/es-us/>; Brunton et al., 2006).

## 1.2. Homeostasis del hierro

### 1.2.1. Funciones

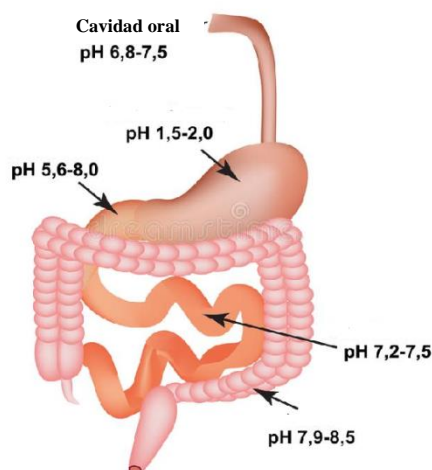
La importancia del Fe en el organismo se basa en el papel indispensable que desempeña en la composición y en la función de la hemoglobina como elemento esencial de transporte de oxígeno a los tejidos, de mioglobina, de las enzimas con estructura hemo (citocromos microsómicos y mitocondriales, catalasas y peroxidasas), y de las enzimas metaloflavoproteínas (xantinaoxidasas y otras oxidasas mitocondriales). De todo el Fe, el 80 % se destina a la función eritrocítica; de ahí que sea la anemia la manifestación más fácilmente visible cuando existe una deficiencia de Fe por un desequilibrio entre la ingesta y la pérdida. La carencia de Fe puede afectar al metabolismo de los músculos, independientemente del efecto de la anemia en el aporte de oxígeno. Esto bien puede reflejar una disminución de la actividad de las enzimas mitocondriales dependiente de Fe (Flórez, 1998).

### 1.2.2. Absorción

La absorción de Fe se define como su paso desde la luz intestinal hacia la circulación sistémica a través de los enterocitos. Este proceso ocurre fundamentalmente en el duodeno y es mayor para el Fe hemo (de origen animal) que para el Fe no hemo (origen vegetal) (Johnson et al., 2005). La absorción es limitada, de un 5-10% del Fe tras la ingesta, aunque puede aumentar hasta el 25% en pacientes ferropénicos (Lorenzo et al., 2015).

El férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) es insoluble en soluciones con pH mayor a 3, por lo que en el estómago se forman complejos solubles del metal que aumentan la disponibilidad para ser absorbido en el duodeno (figura 1).

Por otra parte, en el lumen del intestino se forman cantidades variables de iones ferrosos ( $\text{Fe}^{2+}$ ), como consecuencia de la reducción de  $\text{Fe}^{3+}$  por agentes dietarios (por ejemplo, el ácido ascórbico). En consecuencia, ambos iones ( $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{Fe}^{2+}$ ) pueden presentarse ante las células intestinales de la mucosa (Pérez et al., 2005).



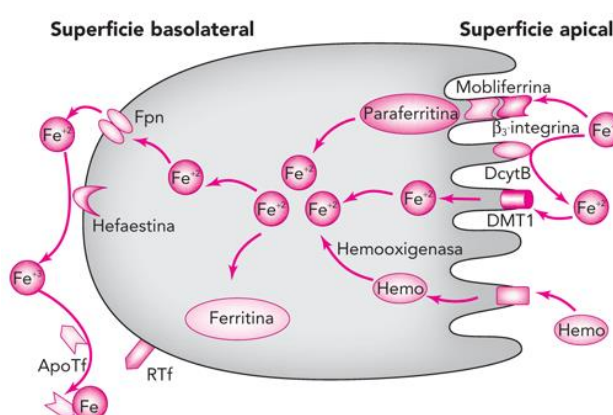
**Figura 1.** Representación esquemática de los distintos pH del aparato digestivo. (<https://www.vectorstock.com/>)

Como ya hemos señalado, la absorción del Fe se realiza en el intestino, fundamentalmente en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno. En el caso del  $\text{Fe}^{2+}$ , es transportado a través de la membrana apical de la célula epitelial intestinal por una proteína transportadora de metales divalentes (DMT1). Este transportador, (que no es exclusivo del Fe sino que también transporta otros elementos) introduce el  $\text{Fe}^{2+}$  a través de la membrana apical desde el lumen intestinal hasta el enterocito. Al entrar en la célula, una parte se deposita como ferritina (proteína intracelular cuya función es el almacenamiento de Fe) y otra se excreta a la sangre, proceso llevado a cabo por la ferroportina (Fpn), proteína transmembrana que se expresa en todos los tejidos que movilizan hierro (Stevenazzi, 2010). La Fpn actúa a su vez en conjunto con una proteína oxidasa, la hefaestina, que transforma el  $\text{Fe}^{2+}$  en  $\text{Fe}^{3+}$ , facilitando de esta forma que se pueda unir a la transferrina (Tf) y circular por el plasma (Hevia et al., 2014; Forrelat et al., 2005).

Por otro lado, los iones  $\text{Fe}^{3+}$  tienen dos posibilidades para su entrada al enterocito. La primera sería su penetración por medio de una proteína, la mobilferrina, formándose un complejo llamado paraferritina. Este complejo consigue mantener al Fe en su forma ferrosa. (Alonso et al., 2002). La otra posibilidad es que el  $\text{Fe}^{3+}$  se reduzca a  $\text{Fe}^{2+}$ , por acción de una proteína presente en la membrana apical del enterocito, llamada DcytB (duodenal cytochrome b),

estando ahora disponible el  $\text{Fe}^{2+}$  para tomar la vía DMT1 como entrada al enterocito (Pérez et al., 2005).

Finalmente, el Fe procedente de la mioglobina y hemoglobina es liberado como consecuencia de la digestión proteolítica llevada a cabo por enzimas pancreáticas, de tal manera, que el grupo hemo es incorporado en las células del intestino como una metaloporfirina intacta (figura 2). Esta incorporación es mediada mediante una proteína específica localizada en la membrana apical del enterocito. Dentro de la célula, el hemo es degradado por la hemooxigenasa, liberándose de esta manera el Fe inorgánico de la estructura tetrapirrólica como  $\text{Fe}^{2+}$ .



**Figura 2.** Mecanismos de absorción de los iones de Fe.  
(Pérez et al., 2005)

### 1.2.3. Transporte

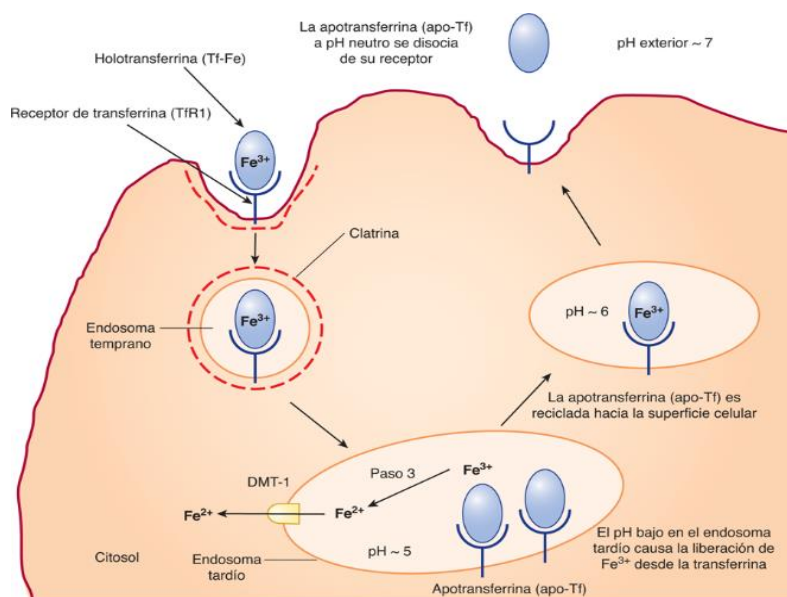
Tras la actuación de la Fpn y la hefaestina, el  $\text{Fe}^{3+}$  pasa a estar unido a la Tf. Es una glicoproteína  $\beta_1$  de tipo globulina encargada de captar la cantidad de Fe requerida diaria procedente de las células del lumen intestinal (Rosolen et al., 2010).

La Tf es capaz de unir un ion  $\text{Fe}^{3+}$  a cada uno de sus dos sitios de unión que posee, los cuales tienen un 40% de homología. Es necesaria la unión simultánea de un anión para que la unión del  $\text{Fe}^{3+}$  pueda establecerse. Para ello, por cada catión  $\text{Fe}^{3+}$  que se incorpora, se une concomitantemente un anión carbonato o bicarbonato. Esta cooperación recíproca indica que la Tf tiene un estricto requerimiento del anión sinergista para hacer posible la unión del  $\text{Fe}^{3+}$ . A pH fisiológico, en presencia del ion bicarbonato y en ausencia de agentes complejantes, el  $\text{Fe}^{3+}$  se une a cualquiera de los dos sitios de unión a la proteína (Pérez et al., 2005).

La Tf que permanece insaturada (70% normalmente) es decir, no unida a hierro, se denomina apotransferrina (apo-Tf), y esta actúa como *buffer* ante la posibilidad de que el Fe absorbido o

liberado en cantidad permanezca en estado libre y pueda resultar tóxico para el organismo (Rosolen et al., 2010). Cada molécula de Tf transporta 1 o 2 átomos de  $\text{Fe}^{3+}$  unido a su receptor de membrana RTf (receptor de Tf). A pH fisiológico, el RTf presenta diferentes afinidades por los elementos, presentando baja afinidad por la apo-Tf, intermedia por la Tf monoférrica y cuatro veces más por la Tf diférrica. El complejo  $\text{Fe}^{3+}$ /Tf puede unirse a dos tipos de receptores: el RTf1 y el RTf2. El RTf1 se une selectivamente a la Tf diférrica, mientras que el RTf2 se une al complejo  $\text{Fe}^{3+}$ /Tf con menor afinidad que RTf1 (Stevenazzi, 2010).

El complejo  $\text{Fe}^{3+}$ /Tf-RTf1 es rápidamente internalizado por endocitosis en una vesícula cubierta por clatrina, que es una proteína citosólica cuya principal función es recubrir las vesículas intracelulares. Una vez que la clatrina es removida, la vesícula resultante se fusiona con un endosoma. El pH del interior del endosoma es acidificado a 5,5 por una bomba de protones dependiente de ATP localizado en la membrana, que libera protones desde el citosol al interior del endosoma (figura 3). A este pH se produce un cambio conformacional del complejo produciéndose la liberación de  $\text{Fe}^{3+}$  (Rosolen et al., 2010).



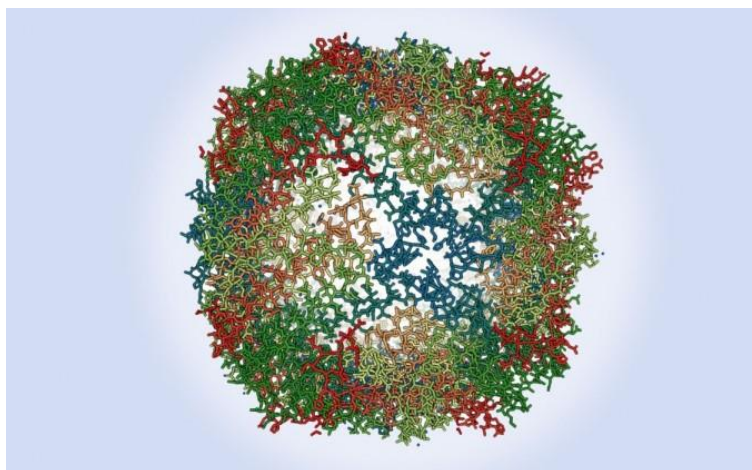
**Figura 3.** Procesos de transporte de Fe en hepatocito.  
(<https://accessmedicina.mhmedical.com/>)

La unión cooperativa bicarbonato-Tf no es solo esencial en su unión, sino también en su liberación, ya que, el anión se desaloja primero, quedando la unión entre metal y Tf fácilmente desestabilizada. De esta manera, la proteína queda intacta tras el Fe liberado, el cual es reducido por una ferri-reductasa endosomal (paso 3 de la figura 3) y transportado al citoplasma por el transportador DMT1. A pesar de que la apo-Tf tenga baja afinidad por el RTf1, es aumentada

gracias al pH ácido endosomal, manteniéndose unidos. Este complejo es transportado intacto hacia la membrana plasmática donde, al tomar de nuevo contacto con el pH fisiológico, se disocia el complejo, quedando la apoproteína disponible para captar nuevamente Fe y comenzar otro ciclo de transporte (Pérez et al., 2005).

#### 1.2.4. Almacenamiento

Los macrófagos son células capaces de almacenar el Fe proveniente de eritrocitos viejos, de células de muerte programada (apoptóticas), del plasma y también de bacterias. El exceso de Fe se deposita intracelularmente como ferritina (principal proteína de almacenamiento) y hemosiderina (proteína idéntica a la ferritina, formada por agregados de ésta, pero con una conformación distinta de los cristales de Fe).



**Figura 4.** Estructura de la ferritina.  
(<https://www.ferritina.org/>)

La ferritina almacena y libera el Fe en el organismo de una forma controlada actuando como un amortiguador contra la deficiencia y el exceso de Fe, y participando en una serie de procesos biológicos fundamentales para la vida. Es de vital importancia que sus niveles estén dentro de unos límites óptimos para que ejerza su función siendo los valores normales de ferritina en sangre de 18 a 115 ng/mL para las mujeres, y de 30 a 300 ng/mL para los hombres (<https://www.ferritina.org/>).

Se encuentran fundamentalmente en las células del bazo, hígado y médula ósea. Cada molécula de ferritina puede contener hasta 4500 átomos de Fe, aunque normalmente tiene 2500, almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico (Wagstaff et al., 1978).



La molécula de apoferritina (ferritina sin Fe) es un heteropolímero de 24 subunidades y dos tipos: L y H, que van en cantidades relativas dependiendo del tejido en que se encuentre. En corazón y riñones es rica en subunidades H. En cambio, en hígado y bazo predominan las subunidades L. Las subunidades se organizan entre sí de tal manera que forman una estructura esférica que rodea a los cristales de Fe, quedando éstos almacenados en la cavidad central (Levi et al., 1992).

Tanto el depósito de Fe como su liberación a la circulación son procesos muy rápidos. Este último proceso es llevado a cabo por el flavinmononucleótido. Gracias a este componente, el Fe es liberado de forma  $\text{Fe}^{2+}$  y convertido en  $\text{Fe}^{3+}$  por la ceruloplasmina plasmática, para que sea captado por la Tf que lo transporta y distribuye al resto del organismo (Forrelat et al., 2000).

#### 1.2.5. Excreción

El organismo humano no posee mecanismos fisiológicos para excretar el exceso de Fe, y por tanto el contenido corporal de este elemento, se encuentra determinado, normalmente, por el equilibrio entre la absorción dietética y las pérdidas no controlables (Antoja y Casamajó, 1985).

Las pérdidas diarias de Fe son de 0,9-1,5 mg/día (0,013 mg/Kg/día) en los hombres adultos. De estos mg se pierden:

- 0,35 mg en la materia fecal.
- 0,10 mg a través de la mucosa intestinal (ferritina).
- 0,20 mg en la bilis.
- 0,08 mg por vía urinaria y 0,020 mg por descamación cutánea.

Las mujeres de edad fértil están expuestas a una depleción adicional de Fe a través de las pérdidas menstruales que incrementan los niveles de excreción diarios a 1,6 mg/día como mínimo (Bothwell et al., 1979; Finch, 1994).

## **2 OBJETIVOS**

El objetivo del presente trabajo es triple. En primer lugar, realizar un estudio bibliográfico de los diversos factores que pueden condicionar la absorción del Fe que nos permitan establecer las bases para abordar el segundo objetivo, analizar y justificar las formulaciones de los medicamentos antianémicos recogidos en la AEMPS. Por último, y en base a la información obtenida, intentar extraer conclusiones que nos permitan establecer que medicamento es el más adecuado para cada paciente.

### 3 MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente trabajo hemos realizado una búsqueda sistemática para identificar los estudios más relevantes sobre este tema en PubMed, ScienceDirect, SciELO, Google Académico, artículos de revistas y libros a partir del 20 de febrero de 2018. A continuación se muestran los siguientes criterios de búsqueda:

Criterios de inclusión: se ha reducido el número de artículos en base a año de publicación seleccionando solamente lo publicado en los últimos 30 años, en inglés y castellano. También se han llevado a cabo criterios orientados por los dos tutores bajo sus supervisiones en los que incluiría los conceptos fundamentales del trabajo.

Criterios de exclusión: hemos obviado artículos en idiomas distintos a inglés y español y artículos muy antiguos con bajo peso en sus evidencias en comparación con los más actuales. También hemos discriminado aquellos artículos o fuentes de información no fiables o aquellos cuyo contenido puede ser manipulado o modificado por cualquier usuario.

Según la estructura y el desarrollo del trabajo realizamos una serie de fases de búsqueda.

La primera fue focalizada en la búsqueda de información referente a la homeostasis del hierro y su fisiología en la sangre y en el organismo, así como las alternativas para reestablecer los bajos niveles producidos por la anemia, que nos permitió una aproximación más específica al volumen de información publicado sobre el tema, para poder definir las palabras clave para una segunda búsqueda. En esta primera fase se utilizaron las palabras clave en español “sangre, anemia, hierro, ferroterapia, fisiología del hierro” y las palabras inglesas “blood, anemia, iron, iron treatment, iron physiology”.

Una segunda búsqueda más específica utilizando como palabras clave “antianémicos, formulación de antianémicos, dieta con hierro, quelantes, quelatos de hierro,” para la búsqueda en español y “antianemics, antianemics formulation, iron diet, chelates, iron chelates” para búsqueda en inglés, lo que nos llevó a un gran abanico de información sobre las alternativas que tiene un paciente ferropénico.

Por último, de todos los artículos encontrados y revisiones científicas, se realizó una tercera búsqueda más exhaustiva, para localizar o intentar localizar la bibliografía citada en los artículos seleccionados considerados de mayor interés. Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica e identificados los artículos más relevantes para el tema de la revisión, se procedió a una selección de los mismos para incluirlos en la bibliografía de este trabajo fin de grado.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Aspectos a tener en cuenta en la absorción del Fe

Una cuestión importante para diseñar una correcta terapia antianémica es conocer qué elementos de la dieta intervienen en la absorción del Fe, es decir, aquellas sustancias que pueden actuar inhibiendo o potenciando su absorción. Como es lógico, durante una terapia antianémica, se recomienda a los pacientes que eviten aquellas fuentes que contengan inhibidores, al igual que marcaremos unas pautas dietético-nutricionales para las personas que padecen o tienen una predisposición a padecer anemia ferropénica. Por otra parte, el conocimiento de las sustancias que puedan actuar como promotores, se presenta como una opción de ser incorporadas a las formulaciones de los medicamentos.

#### 4.1.1. Inhibidores de la absorción del Fe

Las distintas sustancias a tener en cuenta que pueden inhibir la absorción de Fe, se pueden agrupar en tres grandes grupos: moléculas procedentes de la dieta, iones y medicamentos.

Dentro de los compuestos presentes en los alimentos hay que prestar especial atención a los fitatos, ya que son abundantes en alimentos como los cereales y leguminosas, así como en la fibra del arroz, el trigo, el maíz y en la lignina de las paredes de las células vegetales. Los fitatos tienen alta capacidad de formar quelatos insolubles con Fe (Forrellat et al., 2000). El efecto inhibitorio por parte de estos elementos se relaciona proporcionalmente, con la absorción del  $\text{Fe}^{3+}$ . No obstante, este efecto puede ser minimizado en presencia de potenciadores de la absorción como puede ser la carne o la vitamina C, que reducen la capacidad para quelar el Fe que presentan los fitatos (Urdampilleta et al., 2010). La principal razón por la cual en los países menos desarrollados hay una mayor prevalencia de anemia ferropénica es porque su alimentación es pobre en carnes y rica en legumbres y cereales, por lo que los fitatos se atribuyen la responsabilidad de la génesis de estas anemias a pesar de ser estos alimentos ricos en  $\text{Fe}^{3+}$  (Gaitán et al., 2006).

Otros compuestos dietéticos a tener en cuenta son polifenoles (ácido fenólicos, flavonoides, polifenoles condensados, taninos), que aun siendo solubles, como en el caso de los del té y el café, pueden tener la capacidad de secuestrar fuertemente al Fe impidiendo su absorción (Toxqui et al., 2010). En este caso también se forman complejos insolubles que no pueden ser absorbidos. Además del té y el café, los polifenoles se encuentran también en el vino tinto y en muchos vegetales (González, 2005).

Por último, referente a los inhibidores de origen dietético, debemos destacar también la actuación de proteínas tanto de origen animal como vegetal. Las de origen animal que posee un efecto inhibitorio más significativo son la seroalbúmina bovina y las proteínas de la yema de huevo. De las origen vegetal, la más importante es una fracción derivada de la proteína de soja denominada conigicina, que ha demostrado tener un efecto inhibitorio del  $\text{Fe}^{3+}$  similar al producido por los fitatos (García-Casal y Layrisse, 2001).

En el caso de los minerales, la interacción Fe-Ca es de vital importancia, ya que el calcio es el único micronutriente que afecta a la biodisponibilidad (BD) tanto del  $\text{Fe}^{3+}$  como del  $\text{Fe}^{2+}$ . Respecto al  $\text{Fe}^{2+}$ , solo influye cuando el calcio se administra en forma de solución (por ejemplo, leche). El mecanismo a través del cual se produce la inhibición es por competencia del transportador DMT1. El efecto es dosis dependiente, interfiriendo a partir de 40 mg de calcio, y más en concreto entre 40 - 300 mg de calcio (cantidad equivalente a dos yogures) puede disminuir la absorción de Fe entre un 30 al 50%. Por tanto, en casos de déficit de Fe resulta conveniente la restricción de consumo de productos lácteos (Urdampilleta et al., 2010).

Otros minerales como el cobre o zinc se comportan como antagonistas de la absorción del Fe, debido a diversos estudios in vivo e in vitro que han dado como resultado la disminución de la BD (Serpa et al., 2015).

Por último, se debe tener en cuenta la administración de ciertos medicamentos si el paciente está recibiendo una ferroterapia. En este sentido, se pueden producir interacciones en ambos sentidos, ya sea una disminución en la absorción del Fe o de la absorción de los otros medicamentos administrados. Según los datos recogidos en la AEMPS, podríamos generalizar algunos grupos terapéuticos que disminuyen la absorción del Fe, como pueden ser los antiácidos en general, los inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, esomeprazol, omeprazol), o algunos antibióticos orales (cloranfenicol, tetraciclinas y penicilina).

#### 4.1.2. Promotores de la absorción del Fe

Por contraposición, dentro de los compuestos favorecedores de la absorción de Fe, tienen un papel fundamental el ácido ascórbico (vitamina C), los aminoácidos de origen cárnico, los  $\beta$ -carotenos y los fructooligosacáridos.

Está ampliamente documentado el papel estimulante de la absorción de Fe que ejerce el ácido ascórbico. Este nutriente actúa de varias maneras: reduce el  $\text{Fe}^{3+}$  al  $\text{Fe}^{2+}$ , que es la forma más soluble; y forma en el medio ácido del estómago un complejo ascorbato férrico muy estable, que permanece soluble al pH más alto del duodeno. Constituye, por tanto, el mejor potenciador de la BD del  $\text{Fe}^{3+}$  que se conoce (Toxqui et al., 2010). Algunos estudios indican que el efecto

promotor del ácido ascórbico se observa más cuando se administra el Fe junto con alimentos que tienen un alto contenido en sustancias que inhiben la absorción del Fe, como los fitatos.

También aparecen datos bibliográficos sobre otros ácidos orgánicos que producen un aumento de la absorción del  $\text{Fe}^{3+}$ , como puede ser el ácido cítrico, málico y tartárico (Gaitán et al., 2006).

En el caso de la ingestión de alimentos de origen animal (carne, pescado y pollo), que contienen el denominado factor cárnico, también se produce un aumento de la absorción del Fe, aunque éste aún no ha sido claramente establecido. Lo que sí existe son evidencias experimentales que sugieren que la composición en aminoácidos de las proteínas constitutivas de la carne sería un factor determinante, asignando a la cisteína y a otros aminoácidos azufrados un efecto promotor (Boccio et al., 2003). Los péptidos liberados por el factor cárnico se combinarían con el Fe formando complejos solubles y lo protegerían de otros componentes inhibitorios de la dieta permitiendo así un aumento de eficacia en la absorción (Toxqui et al., 2010).

En cuanto a los  $\beta$ -carotenos, al ser precursores de la vitamina A, también pueden incrementar la BD del  $\text{Fe}^{3+}$ , por formación de complejos solubles, evitando el efecto inhibitor que ejercen de los polifenoles y los fitatos. Además, se ha establecido que esta vitamina es uno de los nutrientes responsables de modular el metabolismo del Fe y por ende su homeostasis (Serpa et al., 2015).

Por último, respecto a los oligosacáridos no digeribles, concretamente los fructooligosacáridos, existen estudios que demuestran un efecto promotor en la absorción de varios minerales, entre ellos el Fe. Así, ensayos realizados en ratas relacionaron este efecto con la producción de ácidos orgánicos (ácido láctico) producidos por las bacterias tras la fermentación. En humanos el efecto de estos prebióticos no es tan concluyente, y no se conoce el mecanismo exacto, pero se cree que el principal efecto del uso de estos prebióticos está relacionado con la acidificación luminal producida tras la fermentación de las bacterias, documentada en el citado estudio (Urdampilleta et al., 2010).

#### **4.2. Aspectos a considerar en el desarrollo farmacéutico de un medicamento antianémico**

Cuando la dieta no es adecuada para aportar los requerimientos de Fe del organismo, se hace necesaria una terapia a base de Fe, ya sea oral o parenteral. Hoy en día, el tratamiento de elección es principalmente la vía oral, ya que es segura, barata y eficaz (Jiménez et al., 2001).

Por tanto, hay que considerar el papel que ejerce en la absorción del medicamento, su paso por el estómago. Así, el pH del medio de disolución es un factor determinante en la solubilidad del Fe dado que un pH ácido asegura que el Fe se mantenga como  $\text{Fe}^{2+}$  si así es aportado por el medicamento o transforma el  $\text{Fe}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{2+}$ , forma química soluble capaz de atravesar la mucosa

intestinal mayoritariamente. Este factor ha de ser tenido en cuenta si se deciden elaborar formas entéricas o de liberación prolongada, donde puede que no se produzca este efecto. (Massol-Deyá, 2002; Tostado-Madrid et al., 2015).

Como hemos señalado anteriormente, la absorción oral de Fe requiere su solubilización previa. Dado que el Fe elemental es prácticamente insoluble en agua, no puede ser utilizado como tal para la elaboración de medicamentos, por lo que la industria farmacéutica recurre a la formación de sales o complejos.

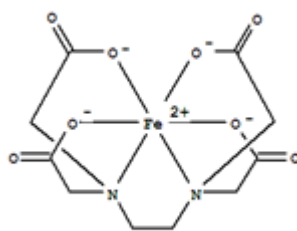
Las sales ferrosas son las más utilizadas en la ferroterapia en las FF sólidas siendo la más común el sulfato ferroso. Otros tipos de sales de  $\text{Fe}^{2+}$  que también se utilizan son fumaratos, succinatos y gluconatos, presentando características farmacocinéticas, farmacodinámicas y efectos secundarios similares al sulfato ferroso (Breyman, 2012).

Respecto a la utilización de quelantes, como ya indicamos al hablar de los promotores, su función principal es evitar la formación de complejos insolubles que el Fe podría formar con componentes de la dieta, mejorando así de forma indirecta su absorción (Bovell-Benjamin et al., 2000), por lo que sería muy adecuado su empleo en las formulaciones antianémicas.

En la bibliografía aparecen descritos numerosos ligandos orgánicos que proporcionan enlaces con Fe lo suficientemente fuertes como para producir complejos o quelatos que resistan la rotura por digestión, así como los ataques por inhibidores de su absorción, y que, además, puedan ser captados por la mucosa, permitiendo la posteriormente la liberación del metal. (Crichton, 2001). Para que esto sea posible, es necesario que la constante de estabilidad del quelato deba ser lo suficientemente alta para permitirle atravesar el tracto gastrointestinal con mínima hidrólisis, y lo suficientemente baja para que los ligandos citoplasmáticos puedan liberar el Fe del quelato absorbido (DeWayne, 2001).

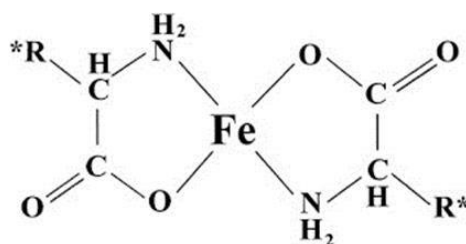
El EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) es un claro ejemplo de agente quelante con estructura octaédrica, capaz de complejar  $\text{Fe}^{2+}$  (figura 5).

La principal ventaja del uso de EDTA es que el Fe está protegido, en el tracto gastrointestinal, de las sustancias inhibitorias de la absorción procedente de los alimentos, como los fitatos y los polifenoles. En el mercado existe una sal férrica sódica ( $\text{FeNa}_2\text{EDTA}$ ), pero su uso es muy restringido debido a que presenta un precio elevado frente a otras sales como el sulfato ferroso (Cagnasso et al., 2010).



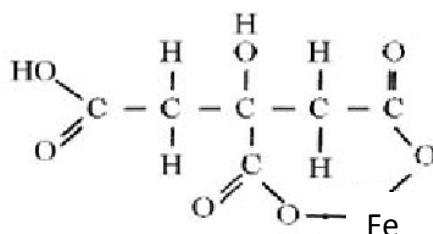
**Figura 5.** Complejo octaédrico formado por Fe y EDTA.  
(<https://www.lookchem.com/>)

Los aminoácidos son otro ejemplo de agentes complejantes formando lo que se conoce como Fe aminoquelado. En la figura 6 mostramos un ejemplo, el bisglicinato de Fe. En la bibliografía se recoge cómo la absorción del Fe en forma de quelato de aminoácido puede ser mayor incluso que como sal inorgánica. Este hecho está relacionado con un efecto protector que ejercen los aminoácidos, evitando reacciones químicas que pueden interferir con su absorción, aumentando su BD al utilizar rutas alternativas de absorción. Además su utilización puede reducir la irritabilidad gástrica, al evitar que el Fe entre en contacto con la mucosa, (Pérez y Tobón, 2006).



**Figura 6.** Fe aminoquelado por el bisglicinato.  
(<http://nutilab-dha.com/>)

Por último, algunos azúcares y ácidos como el cítrico o el ascórbico presentan capacidad complejante del Fe. A modo de ejemplo, en la figura 7 se muestra la estructura del complejo bidentado de citrato ferroso (Pérez y Tobón, 2006).



**Figura 7.** Ejemplo de un complejo bidentado formado por el quelante ácido cítrico.  
(<http://es.conbottpharm.com/>)



### 4.3. Preparados antianémicos recogidos en la AEMPS

La administración de hierro en la práctica se aborda desde dos vías de administración, la oral y la parenteral. Antes de pasar a comentar los principales medicamentos destinados a cada vía de administración vamos a recordar algunos aspectos ya comentados a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

El Fe debe estar en solución o formando complejos que no limiten su absorción y preferiblemente en su forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), para facilitar su absorción en el duodeno, aspecto muy a tener en cuenta si queremos formular el medicamento como una forma entérica o de liberación prolongada.

Para evitar la irritación intestinal que la administración de Fe produce en muchos pacientes y que cursa con vómitos y náuseas, podemos recurrir a formas gastrorresistentes. En algunos casos incluso se ha reportado también problemas de constipación o diarreas (Baran, 1988), si bien podrían ser debidas al Fe o a otros componentes de la formulación.

La especialidad farmacéutica deberá contener cantidad suficiente de Fe elemental, alrededor de 100 mg por unidad de dosificación, ya que dosis mayores aumentan los efectos secundarios de forma importante. Aunque en casos muy justificados, podemos llegar a los 200 mg de Fe elemental diarios (Goñi et al., 1995; Abós et al., 2004).

#### 4.3.1. Medicamentos de administración oral

El tratamiento con Fe mediante medicamentos orales es eficaz, seguro y barato para la mayoría de los pacientes, por lo que es la primera elección en la terapia antianémica. Además, existe una amplia variedad de FF en el mercado tanto líquidas como sólidas recogidas en las tablas 1 y 2. Así, encontramos en la AEMPS soluciones orales, polvos o granulados para solución oral, comprimidos (efervescentes, recubiertos, o de liberación prolongada), cápsulas de gelatina duras e incluso existe un medicamento comercializado como gragea (FF sólida prácticamente en desuso), el Normotive® antianémico.

También hemos de señalar que desde al año 2013, existe comercializado en España un complemento alimenticio (no es un medicamento) de pirofosfato férrico en liposomas (Fisiogen Ferro®) que se comercializa en cápsulas y sobres para su uso en estados carenciales o aumento en las necesidades de hierro, y que aporta una innovadora estrategia para la vehiculización del Fe. Su estudio será realizado en el apartado monográfico.

**Tabla 1.** FF de administración oral en solución recogidas en la AEMPS

FF	Nombre comercial (presentación)	BD (%)	Principio activo (dosis de Fe)	Excipientes
<b>Soluciones orales</b>	Ferrocure® (viales)		Proteinsuccinilato (40 mg Fe <sup>3+</sup> )	<b>Sorbitol</b> , propilenglicol, E-217, E-219, sacarina sódica, aroma de moras y agua purificada.
	Podertonic® (sobres)	15-30	Ferricitrato de colina (112,6 mg Fe <sup>3+</sup> )	<b>EDTA</b> , sacarina sódica, sacarosa, E-218, E-216, aroma de frambuesa, agua desmineralizada.
	Ferplex® (viales)		Proteinsuccinilato (40 mg Fe <sup>3+</sup> )	<b>Sorbitol</b> , propilenglicol, E-217, E-219, sacarina sódica, aromas de moras y agua purificada.
	Glutaferro® (gotas)	15	Ferroglicina sulfato (30 mg Fe <sup>2+</sup> )	<b>Sorbitol</b> , sacarina sódica, esencia de naranja, caramelo, agua.
	Lactoferrina® (viales)		Proteinsuccinilato (40 mg Fe <sup>3+</sup> )	E-240, propilenglicol, E-217, E-219, sacarina sódica, hidróxido de sodio, aroma de moras y agua purificada.

Si observamos la tabla 1 vemos como existen tres posibilidades de presentación, sobres, gotas (muy adecuadas en el caso de que sea necesario un ajuste fino de la dosis), y viales (FF predominante).

Por otra parte, todos los medicamentos vehiculizan el Fe en forma de complejos con aminoácidos, y mayoritariamente como Fe férrico. La dosis de Fe oscila desde los 30 mg del Glutaferro® a los 112,6 mg de Podertonic®, lo que va a condicionar el número de tomas diarias de cada medicamento (recordemos que la cantidad recomendada oscila de 100 a 200 mg/día). Es interesante señalar la dificultad de dosificar correctamente a un paciente anémico con Fe exógeno, ya que el Fe absorbido no solo depende de la cantidad administrada de esta forma, sino también de la cantidad de Fe ingerido en la dieta.

Resulta sorprendente que a pesar de ser formas líquidas su BD es reducida. Esta situación la podemos relacionar con el hecho de que en su mayoría vehiculizan Fe<sup>3+</sup>, por lo que como ya hemos comentado, su proceso de absorción se ve más limitado. También encontramos medicamentos que no presentan una BD declarada fija, posiblemente debido a la amplia variabilidad interindividual que puede existir en el tratamiento.

En el apartado de excipientes, hay que comentar que junto al agua como vehículo (ya sea purificada o desmineralizada), los necesarios conservantes (derivados sódicos de parabenos), y recomendables edulcorantes (sacarina sódica) y aromatizantes diversos, aparecen excipientes con capacidad complejante del Fe resaltado en negrita (EDTA y sorbitol) y que por tanto van a ejercer influencia en el proceso de absorción.

En el caso de las formas sólidas, recogidas en la Tabla 2, observamos una amplia variedad de FF, así junto a polvos y granulados para preparar soluciones extemporáneas, encontramos comprimidos (efervescentes, recubiertos y de liberación prolongada), cápsulas gastrorresistentes, e incluso grageas.

En cuanto a la vehiculización del Fe, los resultados muestran que la estrategia de complejación elegida es la formación de sales (sulfato, gluconato, fumarato o lactato), y la forma de Fe complejada es la ferrosa. También observamos, que aunque la mayoría de los medicamentos vehiculizan Fe como único p.a., existen tres medicamentos, las citadas grageas (Normovite® antianémico), y dos comprimidos recubiertos (Bialfer® y Foliferron®), en los que el Fe se asocia con otro preparado hematínico, el ácido fólico. Esta asociación sólo está recomendada para su administración a mujeres embarazadas.

En el apartado de excipientes, hay que comentar que mientras que en las formas líquidas nos encontramos con un número muy reducido, en las formas sólidas aparecen una gran variedad de excipientes, por lo que en las tablas recogemos únicamente aquellos con una influencia directa en el proceso de absorción, abordando la formulación completa de algunos de ellos en el apartado de las monografías.

Resulta extraño que a pesar del efecto que excipientes como ácido ascórbico y EDTA ejercen sobre la absorción del Fe, no se empleen de forma mayoritaria en estos medicamentos. A este respecto hay que señalar que en el caso de la vitamina C, para que su efecto potenciador sea posible y eficaz ha de ir en cantidades de 200 mg por cada 30 mg de Fe elemental, lo cual aumenta la intolerancia gástrica (Jiménez et al., 2001), mientras que en el caso del EDTA su empleo muy limitado (sólo en un medicamento, el Cromatonbic-Ferro®) puede estar relacionado con su coste, como ya comentamos (Cagnasso et al., 2010).

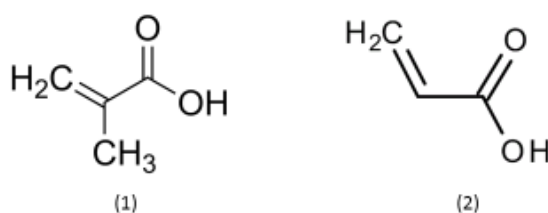
**Tabla 2.** FF sólidas de administración oral recogidas en la AEMPS

FF	Nombre comercial	BD (%)	Principio activo (p.a.) (dosis de Fe)	Excipientes que afectan a la absorción
Polvo para solución oral	Cromatonbic-Ferro®	20-30	Lactato ferroso (37,5 mg Fe <sup>2+</sup> )	EDTA Ácido cítrico monohidrato
Granulado para solución oral	Ferroprotina®		Ferrimanitol ovoalbúmina (40 mg Fe <sup>3+</sup> )	
Comprimidos efervescentes	Losferron®	20-30	Gluconato de Hierro (80 mg Fe <sup>2+</sup> )	Ácido cítrico Ácido tártrico Ácido ascórbico
Comprimidos de liberación prolongada	Ferro-Gradumet®	Hasta 60	Sulfato de Hierro (105 mg Fe <sup>2+</sup> )	Copolímero metacrilato metilmetacrilato HPMC 2910
Comprimidos recubiertos	Tardyferon®	20	Sulfato de Hierro (80 mg Fe <sup>2+</sup> )	Eudragit® RS30D Eudragit® RL30D Dibehenato de glicerol
	Foliferron®	Hasta 60	Fumarato de Hierro (32,8 mg Fe <sup>2+</sup> ) <b>Ácido fólico</b>	Eudragit® E
	Bialfer®	Hasta 60	Sulfato de Hierro (90 mg Fe <sup>2+</sup> ) <b>Ácido fólico</b>	Ácido cítrico anhidro, Eudragit® RLPO
Cápsulas gastrorresistentes	Ferbisol® Ferro Sanol®	15	Complejo de ferroglicina (II) sulfato (100 mg de Fe <sup>2+</sup> )	Ácido ascórbico Eudragit® L30D
Grageas	Normovite antianémico®		Heptagluconato de Hierro (33,9 mg Fe <sup>2+</sup> ) <b>Ácido fólico</b>	

Una mención específica en el apartado de excipientes requiere los Eudragit®, copolímeros derivados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con propiedades fisicoquímicas derivadas de grupos funcionales (Ji et al. 2017), cuyos componentes se recogen en la figura 8. Se encuentran disponibles en diferentes formas físicas (dispersiones acuosas, soluciones orgánicas, granulados y polvos). Podemos destacar dos grupos:

- ✓ Insolubles: EUDRAGIT® RLPO, RS30D y RL30D. Permiten la liberación prolongada del fármaco por hinchamiento de forma independiente del pH, por lo que no serían formas gastrorresistente.

- ✓ Solubles: EUDRAGIT® E y L30D, permiten la liberación del principio activo en función del pH, concretamente a pH superior a 5,5, siendo por tanto formas gastrorresistentes.



**Figura 8.** Representación de los dos componentes principales de los Eudragit®: el ácido metacrílico (1) y el ácido acrílico (2)

(<http://www.merckmillipore.com/>)

En base a esta información podemos concluir que realmente Tardyferon® (Eudragit® RS30D/RL30D) son comprimidos de liberación prolongada, mientras que Foliferron® (Eudragit® E) y Bialfer® (Eudragit® RLPO) son comprimidos de liberación retardada, gracias a la cubierta pelicular de los mismos, aunque no se indique este aspecto en la denominación de la FF.

En cuanto a la BD, es muy variable, desde medicamentos como Tardyferon® cuya BD es del 20 %, a Ferro-Gradumet®, Foliferron® o Bialfer® que llegan hasta el 60 %.

Resulta evidente que los medicamentos que vehiculizan Fe en forma de fumarato o sulfato ferroso son los que conducen a mejores datos de BD, a excepción de Tardyferon®. La explicación a la baja BD de este medicamento hay que buscarla en los excipientes utilizados en su elaboración. Como ya hemos comentado, las combinaciones de Eudragit® RS30D y RL30D son dos polímeros insolubles que se emplean por la industria farmacéutica para modular los perfiles de liberación independientemente del pH del entorno, siendo el RS30D de baja permeabilidad y el RL30D de alta permeabilidad. Cuando se combinan con dibehenato de glicerol, polímero encargado de formar matrices termoplásticas, se obtienen unas cinéticas de liberación del p.a. que se conocen como difusionales o de Higuchi, siendo la cesión del Fe desde el comprimido de una manera más lenta y modulada (Feng-Qian et al., 2006). No obstante, parece claro que sería más interesante una liberación masiva de hierro *a priori* a nivel del estómago para favorecer la absorción duodenal, pero esto lleva implícito una alta incidencia de efectos secundarios gastrointestinales. Es por ello, que con el fin de evitar estos problemas Tardyferon® modula la liberación del hierro con lo que se consigue administrar una sola toma al día, lo que conduce a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

#### 4.3.2. Medicamentos de administración parenteral

En primer lugar debemos comentar que la terapia parenteral, aunque sea efectiva, la peligrosidad de su uso y el precio, hacen que sus indicaciones deban ser cuidadosamente consideradas y no justifican su uso de modo rutinario (Goñi y Oyarzábal, 2009), por lo que sólo se recurre a ella en el caso de que la respuesta a vía oral no sea la adecuada (absorción insuficiente o intolerancia), o necesidades urgentes (anemia severa). Cabe destacar que cuando se emplean preparados parenterales para el tratamiento de la anemia se han registrado una mayor cantidad de efectos indeseables, tales como dolores abdominales fuertes, vómitos, dolores de cabeza prolongados, fiebre y molestias serias y perdurables en el sitio de aplicación (Baran, 1988).

En la tabla 3 se recogen los medicamentos destinados a la vía parenteral. De todos ellos, solo el CosmoFer® permite su administración por vía intramuscular (i.m.) e intravenosa (i.v.) siendo la manera habitual de administrarlos tanto como bolo como mediante perfusiones intravenosas (Bilbao, 2006).

Hemos de señalar que, en el caso de la administración i.v., el Fe libre en sangre es tóxico, ya que favorece la formación de radicales hidroxilo y radicales de oxígeno que conducen a daños celulares y de tejidos, por lo que las formulaciones empleadas han de tener en cuenta este aspecto (Breyman, 2012).

**Tabla 3.** Formas farmacéuticas de administración parenteral recogidas en la AEMPS

FF	Nombre comercial	Vía administración	Principio activo (concentración de Fe <sup>3+</sup> )	Excipientes
Inyectables (solución o concentrado para perfusión)	Feriv®(ampolla)	i.v.	Hierro sacarosa (20 mg/mL)	Agua ppi. NaOH
	Venofer® (ampolla/vial)	i.v.	Hierro sacarosa (20 mg/mL)	Agua ppi., NaOH
	Ferinject® (vial)	i.v.	Hierro carboximaltosa (50 mg/mL)	Agua ppi., NaOH y HCl
	CosmoFer® (ampolla)	i.v. / i.m.	Hierro dextrano (50 mg/mL)	Agua ppi., NaOH y HCl
	Monoferro® (ampolla/vial)	i.v.	Hierro isomaltósido 1000 (100 mg/mL)	Agua ppi., NaOH y HCl

Como se recoge en la tabla 3, los preparados de administración parenteral presentan numerosas características en común, todos ellos se presentan como soluciones inyectables o concentrados

para perfusión (es decir preparados que se administraran mediante goteo al paciente tras una dilución previa en un vehículo adecuado), en forma de ampollas o viales.

Como es lógico, en todos los preparados destinados a la administración i.v. la BD del Fe es del 100%, y se presenta siempre en forma de complejo de  $\text{Fe}^{3+}$  ya que no tiene que sufrir proceso de absorción. Además, como ya hemos comentado, una vez en el torrente sanguíneo, es en forma de  $\text{Fe}^{3+}$  como se une a la proteína transportadora de Fe en sangre (Tf) para distribuirse por el organismo.

Las formulaciones son muy simples, junto al vehículo adecuado (agua para preparaciones inyectables), los únicos excipientes que encontramos son reguladores de pH (NaOH/HCl).

El apartado de mayor interés se centra en la estrategia utilizada por el fabricante para solubilizar y liberar el  $\text{Fe}^{3+}$  de forma gradual en sangre, evitando procesos de saturación. Para comentar este apartado hemos tenido que recurrir a la revisión bibliográfica realizada, para entender la evolución que han experimentado los preparados parenterales de Fe.

Todos ellos se basan en utilizar agentes complejantes, cuya principal diferencia radica sobre todo en su peso molecular, aspecto responsable de sus características farmacológicas. Los primeros preparados eran de elevado peso molecular ya que utilizaban dextranos para la complejación, lo que les confería un cierto potencial alergénico que limitaba su uso. A su favor, presentaban la elevada estabilidad del complejo formado lo que permitía una lenta liberación del  $\text{Fe}^{3+}$  al sistema fisiológico de transporte, evitando su saturación. Estos complejos  $\text{Fe}^{3+}$ -dextrano son captados por el sistema reticuloendotelial mediante fagocitosis. Tras ser degradados, el  $\text{Fe}^{3+}$  es devuelto al plasma, desde donde podrá incorporarse a la eritropoyesis.

Posteriormente, aparecieron complejos de bajo peso molecular, de unión más débil al hierro, que hace que sea liberado más rápidamente y captado por varios tipos de proteínas plasmáticas (apoferritina y apoTf). El problema es que su capacidad de transporte puede verse superada y aparecer hierro libre iónico, produciendo la toxicidad antes dicha. Es el caso de hierro citrato o gluconato. Estos casos hacían que muchos profesionales fueran reacios a la administración de hierro por vía intravenosa, y de hecho ninguno de los preparados recogidos en la AEMPS utiliza esta estrategia.

Por último, aparecieron en el mercado las formulaciones de hierro-azúcares (sacarosa/maltosa), el complejo formado en estos casos presenta un peso molecular intermedio, lo que le permite tener una estabilidad importante, liberando el hierro sólo a las proteínas transportadoras fisiológicas, junto con un riesgo muy bajo de reacciones alérgicas por su menor potencial antigénico. Así, los estudios comparativos entre hierro dextrano y el hierro sacarosa muestran

un mejor perfil de seguridad por parte de este último con una menor tasa de efectos secundarios (García-López et al., 2004).

#### **4.4. Aspectos prácticos en la terapia antianémica**

En este apartado queremos dar respuesta al tercer objetivo de nuestro trabajo, establecer el medicamento y la forma más correcta para su administración en función de cada paciente.

##### **4.4.1. Elección del medicamento más idóneo para cada paciente**

Respecto a la primera cuestión, está claro que hay dos aspectos críticos que van a condicionar la elección del medicamento, las características del paciente al que va dirigido y, por supuesto, el aspecto económico.

En relación a la influencia que las características del paciente ejercen en el medicamento de elección podemos enumerar distintos aspectos:

- ✓ Resulta evidente que las formas líquidas (per sé o de preparación extemporánea), son las más adecuadas en niños pequeños, o pacientes con problemas de deglución.
- ✓ Debido al papel que tiene la secreción gástrica en la absorción de Fe, en pacientes con aclorhidria intestinal (por ejemplo, tras una cirugía gastrointestinal), cabe prever dificultades en el proceso de absorción. En este caso, *a priori* parece más recomendable utilizar preparaciones líquidas, ya que las sólidas muestran menor solubilidad del Fe en estos casos y la absorción de la forma líquida es más rápida. Sin embargo, como aparece recogido en la bibliografía, en la mayoría de los casos estas preparaciones no son ni más eficaces ni tienen un mejor perfil de efectos secundarios (Breymann, 2012).
- ✓ En principio, se desaconseja la administración rutinaria de Fe asociado a otras sustancias como el ácido fólico o vitamina B12, ya que, además de encarecer el medicamento pueden dificultar la interpretación de la respuesta terapéutica, o aumentar la incidencia de reacciones adversas gastrointestinales. Este tipo de asociaciones sólo se recomienda en casos de anemias en mujeres embarazadas o en estados premenstruales.
- ✓ Respecto a su administración a mujeres embarazadas, ninguno de los preparados orales presenta ningún tipo de restricción, si bien en el caso de los preparados parenterales no existen ensayos adecuados y bien controlados por lo que es necesario evaluar la relación riesgo/beneficio, y limitar su administración al 2º y 3º trimestre de embarazo. Tampoco está recomendada la administración de preparados parenterales a niños y adolescentes.
- ✓ Por otro lado, la inclusión de sales de Fe en preparados multivitamínicos para pacientes con déficit nutricional (anorexia, bulimia, etc.) y de oligoelementos (deportistas de élite) no ofrece ninguna ventaja sobre la administración de Fe por sí solo. De hecho, la



presencia de magnesio, calcio y zinc en los preparados combinados, pueden inhibir la absorción de hierro, como ya se ha comentado.

En lo referente al aspecto económico, hay que señalar que en momentos como el actual, puede ser un factor determinante que condicione el tipo de medicamento que reciba el paciente, pues serán aquellos medicamentos prescritos por el servicio de salud correspondiente los que al final llegaran a manos del paciente. En este sentido, los medicamentos acogidos al programa de subasta de la Junta de Andalucía son todos de administración oral, Tardyferon®, Ferplex® y Ferro-Gradumet®, con un coste que oscila entre 2,50 € del Tardyferon® y 12,50 € del Ferplex®.

#### 4.4.2. Indicaciones prácticas para una administración efectiva de antianémicos

Seguidamente pasamos a enumerar algunos de los factores que tanto el profesional sanitario como el paciente han de tener en cuenta a la hora de conseguir una correcta administración del medicamento.

En primer lugar y como ya hemos comentado, la dosis de Fe a administrar oscila alrededor de los 100 mg/día de Fe, por lo que aunque no es habitual si no se respeta la posología, el paciente puede no responder adecuadamente a la terapia, atribuyendo esta situación a una supuesta resistencia al hierro oral o malabsorción, sin tener en cuenta que se debe a una insuficiente dosificación (Bilbao, 2006). Según la dosificación recogida en las tablas anteriores, lo más habitual en la terapia oral es encontrar medicamentos que pueden ser de toma única (su dosis oscila entre 80 y 112 mg/dosis, o de varias tomas en concreto 3 al día para los que presentan una cantidad de Fe entre 30 y 40 mg/dosis. En caso de anemias severas se recomienda durante la primera semana de tratamiento doblar la dosis.

Respecto a la toma o no con alimentos hay que hacer varias consideraciones. Por una parte, de forma general para los minerales, un mayor tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal, facilitaría su solubilización y posterior absorción por lo que *a priori* estaría recomendado su ingesta con los alimentos (Urdampilleta et al., 2010). Sin embargo, casi todos los medicamentos estudiados, recomiendan su toma entre 1 a tres horas después de las comidas. Esta situación la podemos justificar en base a dos aspectos comentados, por una parte el efecto inhibitorio que puede ejercer la dieta en la absorción, o a los efectos gastrointestinales no deseables que puede provocar la terapia con Fe. Para evitar o minimizar estos problemas, los medicamentos gastrorresistentes se plantean como una posible alternativa.

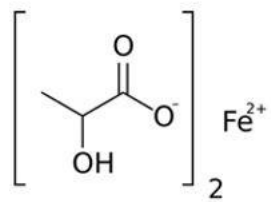

Por último, recordar que la costumbre muy extendida de tomar estos medicamentos junto con zumo de naranja está relacionada con su contenido en ácido ascórbico (Vitamina C), potenciador de su absorción.


#### 4.5. Estudio monográfico de los medicamentos más representativos

Seguidamente pasamos a presentar un pequeño estudio monográfico de los medicamentos más representativos, en el que recogemos una foto de la presentación medicamento comercial, la fórmula química del p.a., un esquema de su posible estructura situando la ubicación de cada excipiente, así como su posible función. Por último, en cada medicamento incluiremos un pequeño resumen de los aspectos más interesantes recogidos en sus fichas técnicas.

##### 4.5.1. Cromatonbic-Ferro®

En la figura 9 se recoge la monografía del Cromatonbic-Ferro® polvo y disolvente para solución oral.





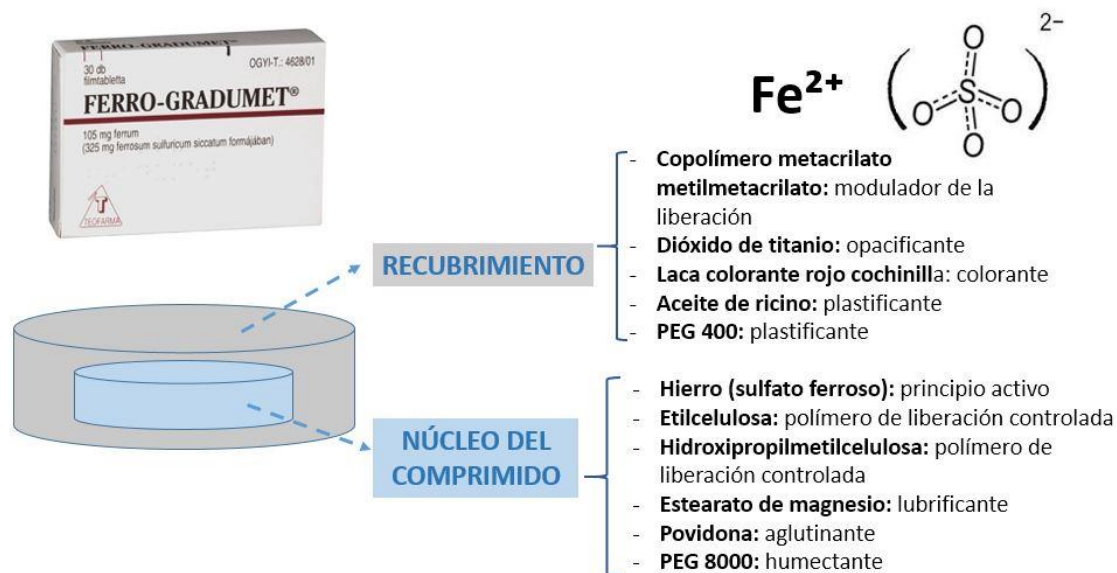
- **Lactato ferroso:** principio activo
- **Croscarmelosa sódica:** diluyente, humectante
- **Talco:** antiapelmazante
- **EDTA:** agente quelante
- **Sorbitol:** promotor de la absorción, edulcorante
- **Sacarina sódica:** edulcorante
- **Parahidroxibenzoato de metilo:** conservante
- **Caramelina:** colorante
- **Ácido cítrico monohidrato:** regulador de pH, antioxidante
- **Aroma especial:** aromatizante
- **Agua purificada:** vehículo

**Figura 9.** Monografía del Cromatonbic-Ferro®, polvo y disolvente para solución oral.

Se trata de un medicamento de preparación extemporánea en el que el p.a. (lactato ferroso) se encuentra en el tapón del vial junto con excipientes favorecedores del proceso de disolución. El giro del tapón permite que el polvo sólido caiga al interior del vial, que contiene el disolvente para la disolución, donde destaca la presencia del EDTA. El medicamento contiene sorbitol, por lo que no es recomendable en pacientes que con intolerancia a la fructosa, y puede producir un ligero efecto laxante. Al ser un preparado líquido, está muy indicado para pacientes con problemas de deglución.

#### 4.5.2. Ferro-Gradumet®

En la figura 10 se recoge la monografía del Ferro-Gradumet, comprimidos de liberación prolongada.



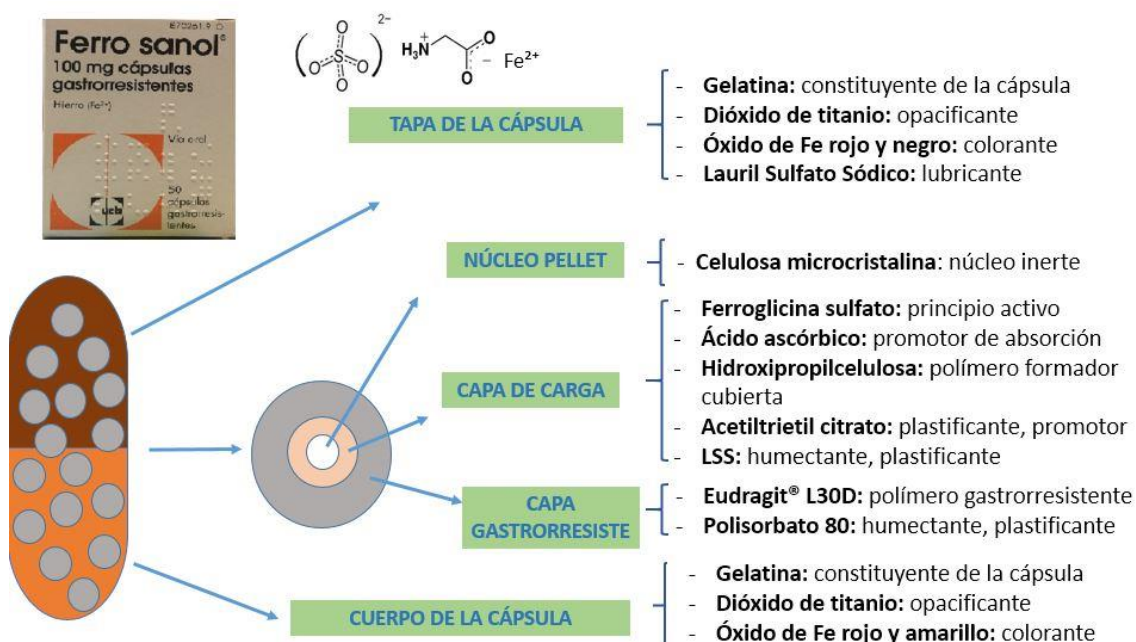
**Figura 10.** Monografía del Ferro-Gradumet® comprimidos de liberación prolongada

El análisis de la formulación nos muestra que se trata de un comprimido tipo matricial recubierto. El p.a. en forma de sulfato ferroso, es liberado de forma prolongada a partir del núcleo del comprimido gracias a la presencia de los derivados de celulosa y el PEG 8000. Los comprimidos presentan una cubierta en la que destaca la presencia del copolímero metacrilato metilmetacrilato como excipiente formador de la película.

Este producto está indicado en anemias ferropénicas leves con la toma de 1 comprimido al día (en caso de anemia grave convendría aumentar la dosis en 2 tomas al día, repartidas entre la mañana y la noche). Debido al riesgo de úlceras en la boca y decoloración de los dientes, los comprimidos no se deben chupar, masticar o dejar en la boca, sino que se tragarán enteros con agua. Se recomienda proseguir con el tratamiento unos 3 meses más una vez normalizado los niveles de hemoglobina, con el fin de completar las reservas de Fe. Por último, la ficha técnica indica que la presencia de aceite de ricino, puede producir molestias de estómago y diarrea, ya que es un potente laxante.

#### 4.5.3. Ferro Sanol®

La monografía del Ferro Sanol® cápsulas gastrorresistentes se recoge en la figura 11.



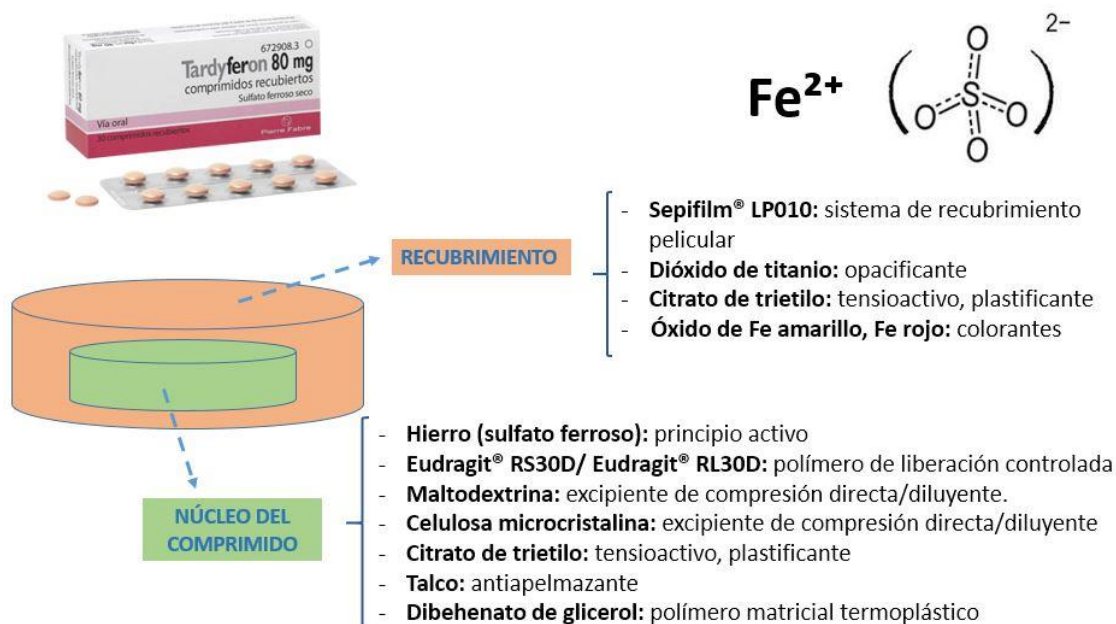
**Figura 11.** Monografía del Ferro Sanol® 100 mg cápsulas gastrorresistentes.

Lo más característico de este medicamento es que para conseguir que su contenido sea gastrorresistente el fabricante lo ha formulado como pellets. En la figura 11 se esquematiza el procedimiento más probable de fabricación en base a su formulación. Partiendo de un núcleo inerte de celulosa microcristalina, se aplica un primer recubrimiento con el p.a. y un segundo recubrimiento para conseguir la gastrorresistencia. El prospecto indica que aquellos pacientes con dificultades deglución, pueden tomar directamente el contenido de la cápsula con ayuda de una cuchara. Se recomienda beber suficiente agua. Esto es posible ya que la gastrorresistencia se encuentra en los pellets y no en la cubierta de la cápsula.

Al ir en una FF gastrorresistente se consigue que el Fe<sup>2+</sup> no se libere en el estómago evitando así los principales efectos secundarios derivados de la terapia antianémica como son el dolor abdominal, náuseas, vómitos etcétera.

#### 4.5.4. Tardyferon®

Aunque no lo indica en el envase, como ya comentamos, el Tardyferon® declarado como comprimidos recubiertos, son realmente comprimidos de liberación prolongada. Su monografía se recoge en la figura 12.



**Figura 12.** Monografía del Tardyferon® 80 mg comprimidos recubiertos

En la capa de recubrimiento cobra especial protagonismo el Sepifilm® LP010, producto comercial cuya función es fundamental para favorecer una dispersión homogénea y rápida del recubrimiento sin la formación de espuma, manteniendo una buena protección de los elementos que componen el núcleo (Mwesigwa et al., 2008).

En el núcleo encontramos la mezcla de Eudragit® RS30D y RL30D que junto con el dibehenato de glicerol (glicérido con punto de fusión adecuado para las formas farmacéuticas sólidas por vía oral como matriz lipídica) son los encargados de modular la liberación del p.a., por lo que como ya comentamos teniendo en cuenta su formulación, son comprimidos de liberación prolongada.

Su precio (2,50 €), es el más reducido de todos los recogidos en la AEMPS esto hace que sea uno de los medicamentos más prescritos en el servicio andaluz de salud (SAS). Comparte con el Ferro-Gradumet®, tanto la posología como las precauciones de administración (<https://www.aemps.gob.es/home.htm>).

#### 4.5.5. Fisiogen Ferro®

En esta última monografía se muestra uno de los productos más novedosos de la ferroterapia oral, en forma de hierro liposomado. Se trata de Fisiogen Ferro®, un producto comercializado como complemento alimenticio y no como medicamento. Se presenta como cápsulas de gelatina dura en dos dosificaciones, 14 mg (Fisiogen Ferro) y 30 mg (Fisiogen Ferro® Forte) y como granulado oral en forma de sobres. El pirofosfato férrico (p.a.), se encuentra incorporado a una estructura liposomal, cuyo esquema se recoge en la figura 13.



**Figura 13.** Monografía del Fisiogen Ferro ®

Tras su administración, el Fe es absorbido preferentemente de forma directa por las células M (células del sistema inmunitario especializadas en la absorción de antígenos y macromoléculas) por endocitosis, a través de la pared intestinal y transportado directamente al hígado, lugar donde finalmente, se libera.

Aunque no hemos encontrado valores concretos de BD que nos permitan su comparación con los medicamentos comercializados, si existen estudios bibliográficos que muestran que en animales, el pirofosfato férrico liposomal presenta una absorción de 3,5 veces mayor que el pirofosfato férrico libre, 2,7 veces mayor que el sulfato ferroso, y 4,1 veces mayor que el Fe gluconato. Este preparado presenta además otra gran ventaja respecto a los medicamentos tradicionales, su gran tolerabilidad gastrointestinal, dado que tiene una mínima tasa de efectos secundarios sobre la mucosa gástrica, debido al efecto protector que ejerce la cubierta lipídica del liposoma. Se presenta por tanto como el producto de elección en pacientes con intolerancia grave a los medicamentos comercializados (<http://www.fisiogenferro.com>).

## 5 CONCLUSIONES

1. Existe una gran problemática en la absorción oral del Fe, relacionada con la dificultad en mantenerlo como  $\text{Fe}^{2+}$  soluble evitando su precipitación por oxidación, o formación de complejos insolubles con componentes de la dieta.
2. En función de la naturaleza del medicamento, resulta más lógico formularlo en estado férrico para preparaciones líquidas, o ferroso para preparaciones sólidas.
3. Las formulaciones recogidas en la AEMPS muestran diferentes estrategias de complejación para mejorar la BD de estos preparados. Así las formas orales emplean aminoácidos si son líquidas o sales si son sólidas. Por el contrario los medicamentos parenterales utilizan mayoritariamente la complejación con azúcares. Además, es recomendable el uso de promotores y quelantes del Fe como el EDTA, ácido cítrico o ascórbico.
4. Existen formas orales de liberación modificada, ya sean gastrorresistentes (indicadas en pacientes que manifiestan molestias gastrointestinales) o de liberación prolongada. Para conseguir estas modificaciones, los Eudragit® se presentan como los excipientes de elección.
5. El medicamento más adecuado vendrá determinado por las características de cada paciente, aunque aspectos de tipo económico pueden condicionar su elección final. Recientemente se ha comercializado un nuevo producto que presenta una gran aceptación por los pacientes, el Fisiogen Ferro®. Se trata de un complemento alimenticio que utiliza liposomas para favorecer la absorción del Fe en forma de pirofosfato férrico, evitando los efectos gastrointestinales indeseables.
6. Para poder conseguir buenos resultados en el tratamiento de la anemia se debe combinar el tratamiento farmacológico con unas pautas dietético-nutricionales adecuadas.





## 6 BIBLIOGRAFÍA

Abós E, Cortés MT, Franco-García E, García S, Giraldo P, Giral M et al. Guía clínica de actuación diagnóstica y terapéutica en la anemia ferropénica. Zaragoza: 2004.

AccessMedicina. McGraw Hill-Medical [en línea]. [Consultado en marzo 2018]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1441&sectionid=100486476>

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

Alonso J, Cánovas A, De la Prieta R, Pereira T, Ruiz C, Aguirre C. Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro. Gaceta Médica de Bilbao. 2002; 99 (2): p.33-37.

Antoja F, Casamajó FT. Metabolismo del hierro plasmático y sus mecanismos de transporte. QC. 1985; 4 (3): p.165-69.

Baran E. La nueva farmacoterapia inorgánica VII, compuestos de hierro. Acta Farm. Bonaerense. 1988; 7 (1): p.33-9.

Bilbao J. Anemias carenciales I: anemia ferropénica. IT. 2006; 30 (2): p.35-41.

Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaba M, Goldman C, Weill R et al. Metabolismo del hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. ALAN. 2003; 53 (2): p. 119-32.

Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron metabolism in man. The Physiological Society. 1979; 65 (3): p.255-56.

Bovell-Benjamin AC, Viteri FE, Allen LH. Iron absorption from ferrous bisglycinate and ferric trisglycinate in whole maize is regulated by iron status. Academic oup. 2000; 71: p.1563-9.

Breyman C. Tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo y en el posparto. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2012; 58: p.313.28.

Brunton L, Lazo J, Parker K. Tratamiento de trastornos de la motilidad intestinal y del flujo del agua; antianémicos; fármacos utilizados en enfermedades biliares y pancreáticas. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. Colombia; McGraw-Hill Interamericana; 2006: p.983-1008.

Cagnasso CE, López LB, Binaghi MJ, Pellegrino NR, Valencia ME. Dializabilidad de hierro y zinc en cereales para desayunos comerciales fortificados con hierro elemental, sulfato ferroso y EDTA férrico sódico. Revista chilena de nutrición. 2010; 37 (2): p.138-144.

- Conbott. Conbott Pharmatech Co., Ltd [en línea]. [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <http://es.conbottpharm.com/other-intermediates/46675457.html>
- Crichton R. Iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences. 4ª ed. USA: Wiley; 2001.
- DeWayne H. The absorption and metabolism of iron amino acid chelate. *Alan*. 2001; 51 (1): p.13-21.
- Fen-Quian L, Hu JH, Deng JX, Su H, Xu S, Liu JY. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Elsevier*. 2006; 324 (2): p.152-157.
- Ferritina. Ferritina baja, alta y anemia ferropénica [en línea]. [Consultado en febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.ferritina.org/>
- Finch CA. Regulators of iron balance in humans. *The Journal Of The American Society of Hematology*. 1994; 84 (6): p.1697-700.
- Fisiogen Ferro. Fisiogen Ferro Forte hierro liposomado [en línea]. [Consultado en junio de 2018]. Disponible en: <http://www.fisiogenferro.com/>
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 3ª ed. Masson, S.A; 1998.
- Forrellat M, Fernández N, Hernández P. Nuevos conocimientos sobre el metabolismo del hierro. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2005; 21 (3): p 0-0.
- Forrellat M, Gautier H, Fernández N. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. Metabolismo del hierro. 2000; 16 (3): p.149-60.
- Gaitán D, Olivares M, Arreondo M, Pizarro F. Biodisponibilidad de hierro en humanos. *RevChilNutr*. 2006; 33 (2): p.142-48.
- García-Casal MN, Layrisse M. The effect of change in pH on the solubility of iron bis-glycinate chelate and other iron compounds. *ALAN*. 2001; 51 (1): p.35-36.
- García-López S, Gomollón F, Ortega-Zayas MA. Uso terapéutico del hierro intravenoso en la patología digestiva. *GH continuada*. 2004; 3(1): p.25-29.
- González R. Biodisponibilidad del hierro. *Rev Costarricense de salud pública*. 2005; 14 (26): p.6-12.
- Goñi MA, Oyarzábal FJ. Ferroterapia, nociones generales. *BIT*. 1995; 3 (3): p.1-10.
- Hevia P, Páez MC, Cioccia AM. Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. *Vitae*. 2014; 59: p.1-21.

- Ji Y, Lembera M, Prudic A, Paus R, Sadowski G. Modeling and analysis of dissolution of paracetamol/Eudragit® formulation. *ElSevier*. 2017; 121 (1): p.22-31.
- Jiménez V, Lainez MM, Martínez E, Martínez B, Mata A, Mingorance M et al. *CADIME*. 2001; 17 (1).
- Levi S, Yewdall SJ, Harrison PM. Evidence of H-and L-chains have to cooperative roles in the iron uptake mechanisms of human ferritin. *Biochem J*. 1992; 288: p.591-6.
- LookChem. Look for Chemicals [en línea]. [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.lookchem.com/Iron-III--edta-complex/>
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Velázquez, farmacología básica y clínica. 18ª ed. Madrid: Edición Panamericana; 2015.
- Manual Merk. Trastornos de la sangre [en línea]. [Consultado en febrero de 2018]. Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-la-sangre>
- Massol-Deyá A, Fuentes F. Manual de laboratorios, ecología de microorganismos. Mayagüez. Universidad de Puerto Rico; 2002.
- MedlinePlus. Información de salud para usted [en línea]. [Consultado en marzo de 2018]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/blood.html>
- Merk Millipore. M is now Merk [en línea]. [Consultado en junio de 2018]. Disponible en: <http://www.merckmillipore.com/>
- Mwesigwa E, Buckton G, Basit A. The Hygroscopicity of Moisture Barrier Film Coatings. *Drug and development and industrial pharmacy*. 2008; 31 (10): p. 959-968.
- Nutilab. Nutrición integrativa [en línea]. [Consultado en mayo de 2018]. Disponible en: <http://nutilab-dha.com/tag/bisglicinato-ferroso/>
- Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro: mecanismos de absorción, captación celular y regulación. 2005; 39 (3): p. 301-14.
- Pérez L, Tobón G. Compuestos de hierro para suplementación oral: principios y avances – revisión sistemática-. *Vitae*. 2006; 13 (1): p.85-95.
- Rosolen N, Eandi S, Feliú A, Musso AM. Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. *SAH*. 2010; 14 (2): p. 48-57.

Serpa AM, Vélez LM, Barajas A, Herazo CI, Zuluaga R. Compuestos de hierro para la fortificación de alimentos: el desarrollo de una estrategia nutricional indispensable para países en vía de desarrollo. *Acta Agron.* 2016; 65 (4): p.340-53.

Stevenazzi M. Metabolismo del hierro. *Arch Med Interna.* 2010; 32 (2): p. 11-13.

Tostado-Madrid T, Benítez I, Pinzón A, Bautista M, Ramírez JA. Actualidades de las características del hierro y de su uso en pediatría. *INP.* 2015; 36 (1): p.189-200.

Toxqui L, De Piero A, Courtois V, Bastia S, Sánchez-Muñoz FJ, Vaquero MP. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2010; 25 (3): p.350-365.

Urdampilleta A, Martínez JM, González-Muniesa P. Intervención dietético-nutricional en la prevención de la deficiencia de hierro. *Nutr. Cli. Diet. Hosp.* 2010; 30(3): 27-41.

VectorStock Media. Vector Stock. [en línea]. [Consultado en marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.vectorstock.com/royalty-free-vector/ph-gastrointestinal-tract-isolated-background-vector-19333970>

Wagstaff M, Worwood M, Jacobs A. Properties of human tissue isoferritins. *Biochem J.* 1978; 173: p.969-77.